

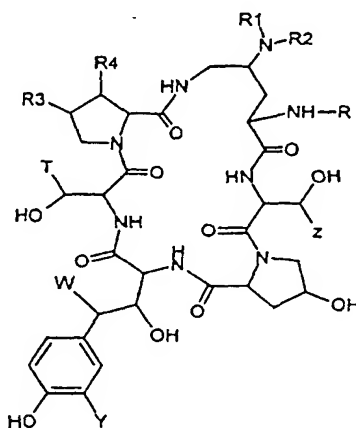


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07K 7/56, A61K 38/12		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/29716
			(43) Date de publication internationale: 17 juin 1999 (17.06.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/02671 (22) Date de dépôt international: 9 décembre 1998 (09.12.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/15628 10 décembre 1997 (10.12.97) FR 98/13361 26 octobre 1998 (26.10.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): HOECHST MARION ROUSSEL [FR/FR]; 1, terrasse Bellini, F-92800 Puteaux (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): COURTIN, Olivier [FR/FR]; 203, rue de Charenton, F-75012 Paris (FR). FAU-VEAU, Patrick [FR/FR]; 40, avenue Camille Desmoulins, F-93190 Livry Gargan (FR). MARKUS, Astrid [DE/DE]; Sulzbacherstrasse 6, D-65835 Liederbach (DE). MELON MANGUER, Dominique [FR/FR]; 18, rue Michelet, F-93100 Montreuil (FR). MICHEL, Jean-Marc [FR/FR]; 22, rue des Domeliers, F-60200 Compiègne (FR). SCHIO, Laurent [FR/FR]; 24, allée Charles Magne, F-93140 Bondy (FR).		(74) Représentant commun: HOECHST MARION ROUSSEL; Tonnellier, Marie-José, 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR). (81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
		Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.	

(54) Title: ECHINOCANDIN DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND APPLICATION AS ANTI-FUNGAL AGENTS

(54) Titre: DERIVES DE L'ECHINOCANDINE, LEUR PROCÉDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION COMME ANTI-FONGIQUES



(1)

(57) Abstract

The invention concerns compounds of formula (I) in which: either R₁ and R₂ = H, OH, alkyl optionally substituted, or NR₁ forms with the carbon bearing NR₁R₂ a double bond and R₂ is Xra, X being O, NH or N-alkyl and Ra being H, alkyl optionally substituted; R = a chain containing up to 10 carbon atoms, optionally comprising one or several heteroatoms, one or several heterocycles; T = H, CH₂, CH₂CONH₂, CH₂C≡N, (CH₂)₂NH₂; Y = H, OH, halogen; W = H, OH; Z = H OR CH₃. Said products have antifungal properties.

(57) Abrégé

L'invention a pour objet les composés de formule (I), ou bien R1 et R2 = H, OH, alkyle éventuellement substitué, ou bien NR1 forme avec le carbone portant NR1R2 une double liaison et R2 est Xra, X étant O, NH OU N-alkyle et Ra étant H, alkyle éventuellement substitué, R = chaîne renfermant jusqu'à 30 atomes de carbone, renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, un ou plusieurs hétérocycles, T = H, CH₃, CH₂CONH₂, CH₂C≡N, (CH₂)₂NH₂, Y = H, OH, Halogène. W = H, OH, Z = H ou CH₃. Les produits présentent des propriétés antifongiques.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

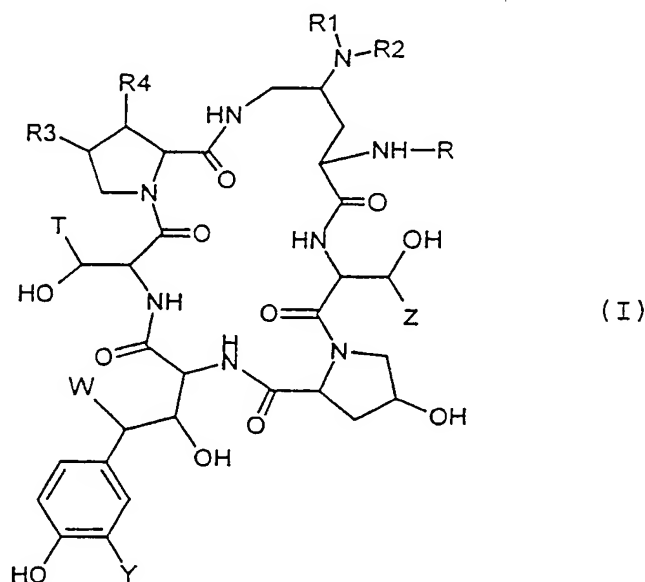
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MT	Malawi	UG	Ouganda
BY	Biélorus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

DERIVES DE L'ECHINOCANDINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION COMME ANTI-FONGIQUES

La présente invention concerne de nouveaux dérivés des
5 échinocandines, leur procédé de préparation et leur
application comme antifongiques.

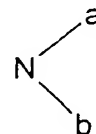
L'invention a pour objet, sous toutes les formes d'isomères possibles ainsi que leurs mélanges, les composés de formule (I) :



dans lesquels

25 ou bien R1 et R2 identiques ou différents l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone linéaire, ramifié ou cyclique, éventuellement interrompu par un atome d'oxygène éventuellement substitué par un atome

d'halogène, un radical OH, un radical N, a et b.



identiques ou différents l'un de l'autre, représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, a et b pouvant éventuellement former avec l'atome d'azote un hétérocycle renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes

supplémentaires,

- ou bien R1 forme avec l'atome de carbone endocyclique

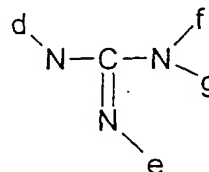
5 portant le radical $\begin{array}{c} \text{R1} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R2} \end{array}$ une double liaison et ou bien R2

représente un radical XR_a , X représentant un atome d'oxygène
ou un radical NH ou N-alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de
10 carbone et R_a représente un atome d'hydrogène, un radical
alkyle linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 8
atomes de carbone éventuellement substitué par un ou
plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux OH,
 CO_2H , CO_2alc ,

15 par un radical $\begin{array}{c} \text{a}' \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{b}' \end{array}$, a' et b' représentant un atome

d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de
20 carbone, a' et b' pouvant former un hétérocycle renfermant
éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes supplémentaires
et/ou par un hétérocycle renfermant un ou plusieurs hétéro-

25 atomes ou R2 représente un radical



dans lequel d, e, f et g représentent un atome d'hydrogène ou
un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, f
30 et g pouvant en outre représenter un radical acyle renfermant
jusqu'à 8 atomes de carbone, e et f pouvant également former
un cycle renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéro-
atomes,

R3 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou
35 hydroxyle

R4 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle

R représente une chaîne linéaire ou ramifiée ou cyclique
renfermant jusqu'à 30 atomes de carbone, renfermant éventuel-

lement, un ou plusieurs hétéroatomes, un ou plusieurs hétéro-
cycles ou un radical acyle linéaire, ramifié ou cyclique
renfermant jusqu'à 30 atomes de carbone renfermant
éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes et/ou un ou
5 plusieurs hétérocycles,
T représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un
radical CH_2CONH_2 , $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$, un radical $(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ ou $(\text{CH}_2)_2\text{Nalc}^+\text{X}^-$,
X étant un atome d'halogène et alc un radical alkyle renfer-
mant jusqu'à 8 atomes de carbone,
10 Y représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle ou un
atome d'halogène ou un radical OSO_3H ou l'un des sels de ce
radical,
W représente un atome d'hydrogène ou un radical OH,
Z représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,
15 ainsi que les sels d'addition avec les acides des produits de
formule (I).

Parmi les sels d'addition avec les acides, on peut citer
ceux formés avec les acides minéraux, tels que les acides
chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique ou phosphorique ou
20 avec les acides organiques comme l'acide formique, acétique,
trifluoroacétique, propionique, benzoïque, maléique, fuma-
rique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxy-
lique, aspartique, alcanesulfoniques, tels que les acides
méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques tels que les
25 acides benzène ou paratoluènesulfoniques.

Dans la définition des substituants,
- le radical alkyle, alkényle ou alkynyle est de préférence
un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle,
isobutyle, tertiairebutyle, décyle ou dodécyle, vinyle, allyle,
30 éthyne, propyne, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclo-
hexyle,
- l'halogène est de préférence le fluor ou le chlore ou le
brome,
- le radical aryle est de préférence le radical phényle,
35 - le radical hétérocyclique est de préférence le radical
pyrrolyle, pyrrolidinyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle,
pipéridinyle, pipérazinyle, quinuclidinyle, oxazolyle,
isoxazolyle, morpholinyle, indolyle, imidazolyle, benzimida-

zolye, triazolyle, thiazolyle, azétidinyle, aziridinyle.

Comme sel du radical SO₃H, on peut citer les sels de sodium, de potassium ou encore les sels d'amines.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut
5 citer tout particulièrement :

- les composés de formule (I), dans lesquels T représente un atome d'hydrogène,

- les composés de formule (I), dans lesquels Y représente un atome d'hydrogène,

- 10 - les composés de formule (I), dans lesquels W représente un atome d'hydrogène,

- les composés de formule (I), dans lesquels Z représente un radical méthyle,

- les composés de formule (I), dans lesquels R₃ représente un
15 radical méthyle,

- les composés de formule (I), dans lesquels R₄ représente un radical hydroxyle

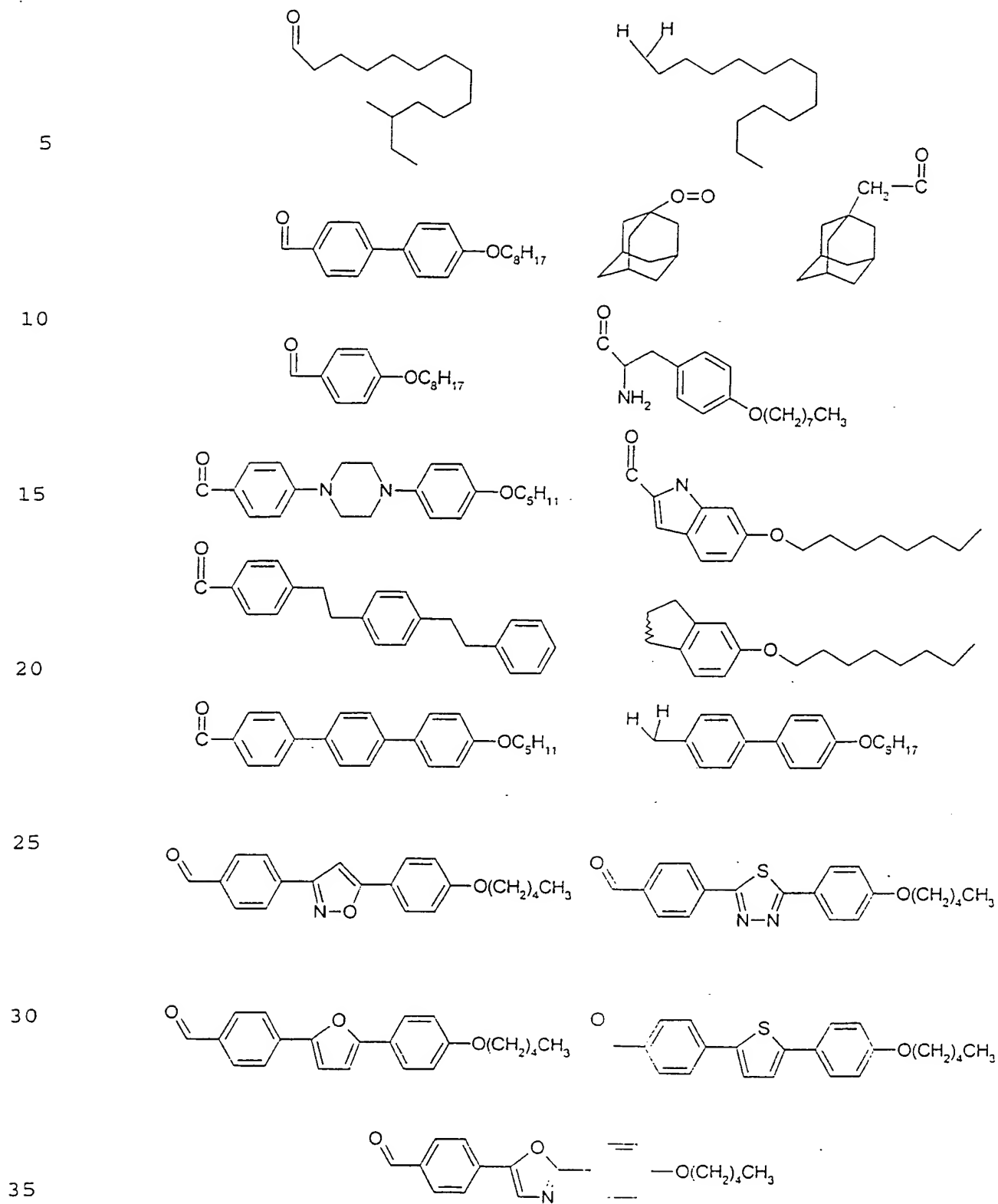
- les composés de formule (I), dans lesquels R représente un radical

20

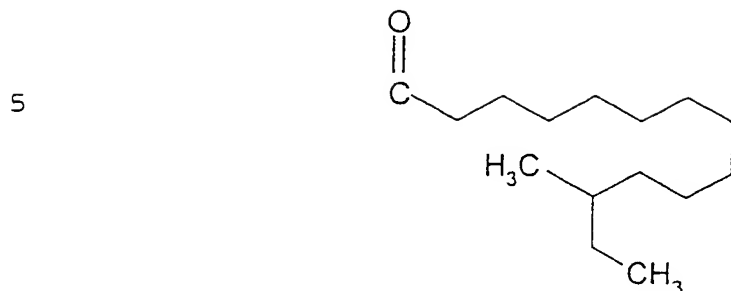
25

30

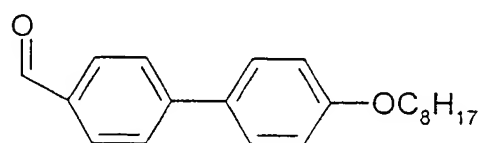
35



et tout particulièrement ceux dans lesquels R représente une chaîne



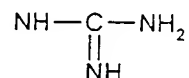
10 ou ceux dans lesquels R représente une chaîne



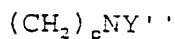
15 - les composés de formule (I) dans lesquels R1 forme avec l'atome de carbone endocyclique portant le radical NR1R2, une double liaison, et notamment ceux dans lesquels R2 représente le radical



dans lequel n représente un nombre entier compris entre 1 et 8 et tout spécialement ceux dans lesquels n représente le nombre 2 et Y' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, et ceux dans
25 lesquels R2 représente un radical



30 L'invention a également tout particulièrement pour objet les composés de formule (I) dans lesquels R2 représente un radical



35 dans lequel Y'' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone et p représente un nombre entier variant de 1 à 3, et tout spécialement les composés dans lesquels p représente le nombre 2.

L'invention a tout spécialement pour objet, les composés dans lesquels R1 représente un atome d'hydrogène.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer les produits des exemples 8, 9, 11, 13 et 14.

5 Les composés de formule (I) présentent d'intéressantes propriétés antifongiques ; ils sont notamment actifs sur *Candida albicans* et autres *Candida* comme *Candida glabrata*, *krusei*, *tropicalis*, *pseudotropicalis*, *parapsilosis* et *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Cryptococcus*
10 *neoformans*.

Les composés de formule (I) peuvent être utilisés en tant que médicaments chez l'homme ou l'animal, pour lutter notamment contre les candidoses digestives, urinaires, vaginales ou cutanées, les cryptococcoses, par exemple les
15 cryptococcoses neuroménégées, pulmonaires ou cutanées, les aspergilloses bronchopulmonaires et pulmonaires et les aspergilloses invasives de l'immunodéprimé.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés également dans la prévention des affections mycosiques chez
20 les déprimés immunitaires congénitaux ou acquis.

Les composés de l'invention ne sont pas limités à une utilisation pharmaceutique, ils peuvent être également utilisés comme fongicides dans d'autres domaines que pharmaceutiques.

25 L'invention a donc pour objet à titre de composés antifongiques, les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

L'invention a également pour objet les composés de formule (I), à titre de médicaments.

30 L'invention a tout particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

Ces compositions peuvent être administrées par voie
35 buccale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses, mais la voie préférée est la voie buccale.

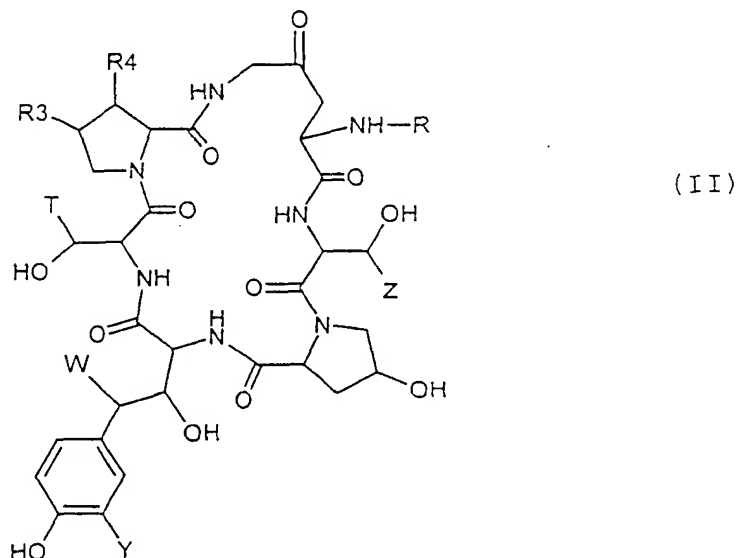
Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter

sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Ces compositions peuvent également se présenter sous forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 50 mg et 300 mg par jour par voie orale, chez l'adulte pour les produits des exemples 8, 9, 11, 13 et 14.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



dans laquelle R, R3, R4, T, W, Y et Z conservent leur signification précédente, à l'action d'une amine ou d'un dérivé d'amine susceptible d'introduire

5

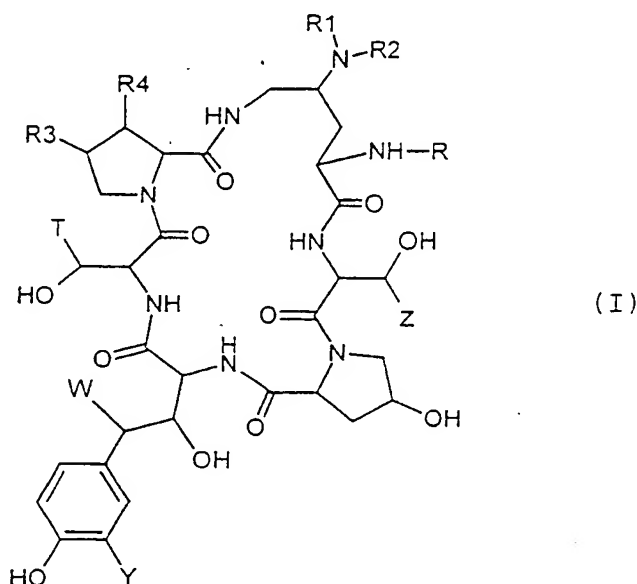
le radical
$$\begin{array}{c} \text{R1} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R2} \end{array}$$

dans lequel R1 et R2 conservent leur signification précédente
10 et si désiré à l'action d'un agent de réduction
et/ou d'un agent de fonctionnalisation de l'amine,
et/ou d'un acide pour former le sel du produit obtenu,
et/ou d'un agent de séparation des différents isomères
obtenus,
15 et obtient ainsi le composé de formule (I) recherché

20

25

30

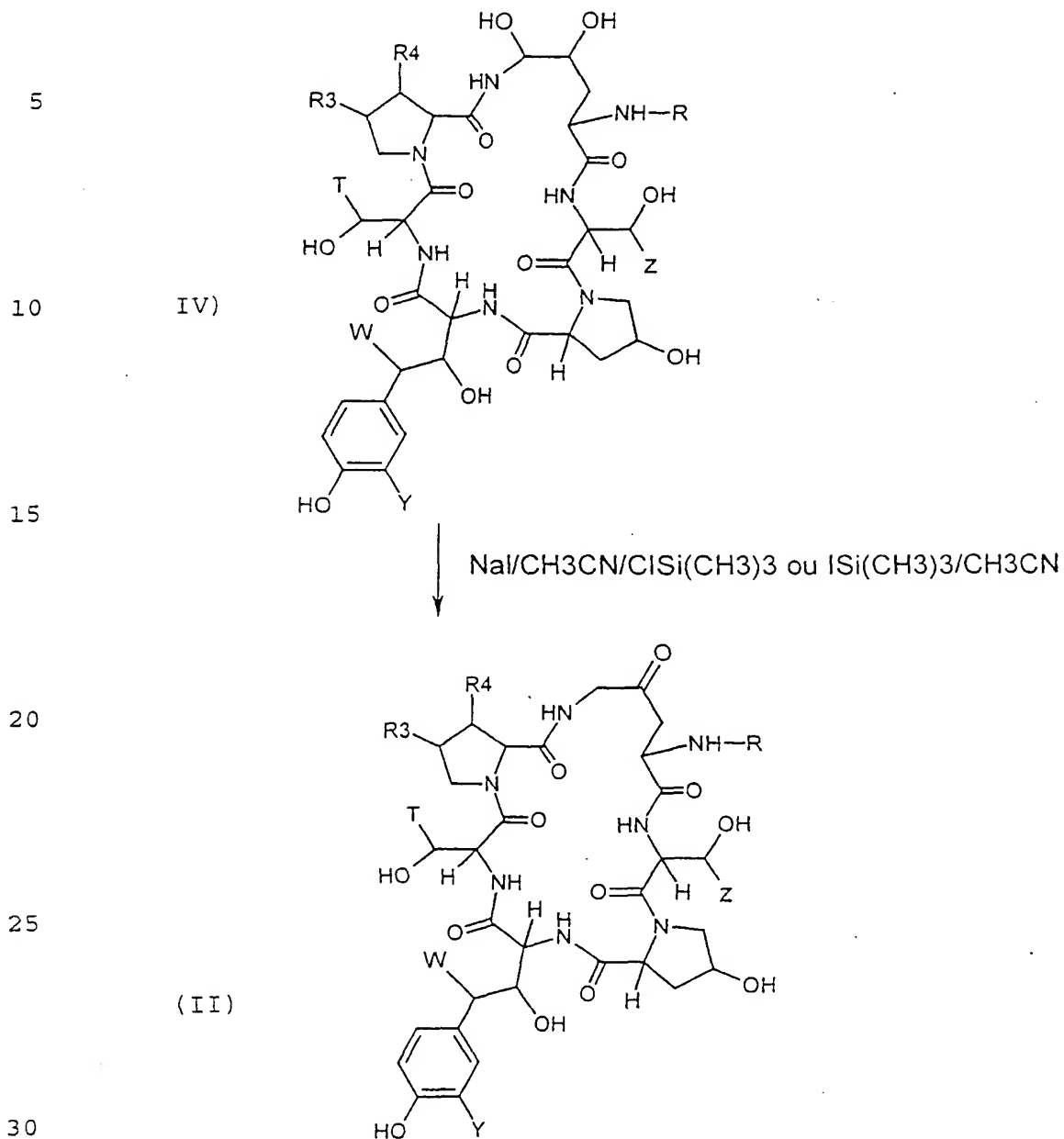


dans laquelle R1, R2, T, W, Y, R et Z conservent leur signi-
fication précédente sous toutes ses formes d'isomères
possibles ainsi que leurs mélanges et/ou sous forme de sels
avec les acides.

35

Les composés de formule (II) utilisés comme composés de
départ du procédé de l'invention sont des produits nouveaux
et sont eux-mêmes un objet de la présente invention, leur
préparation donnée en partie expérimentale peut être

schématisée comme suit :



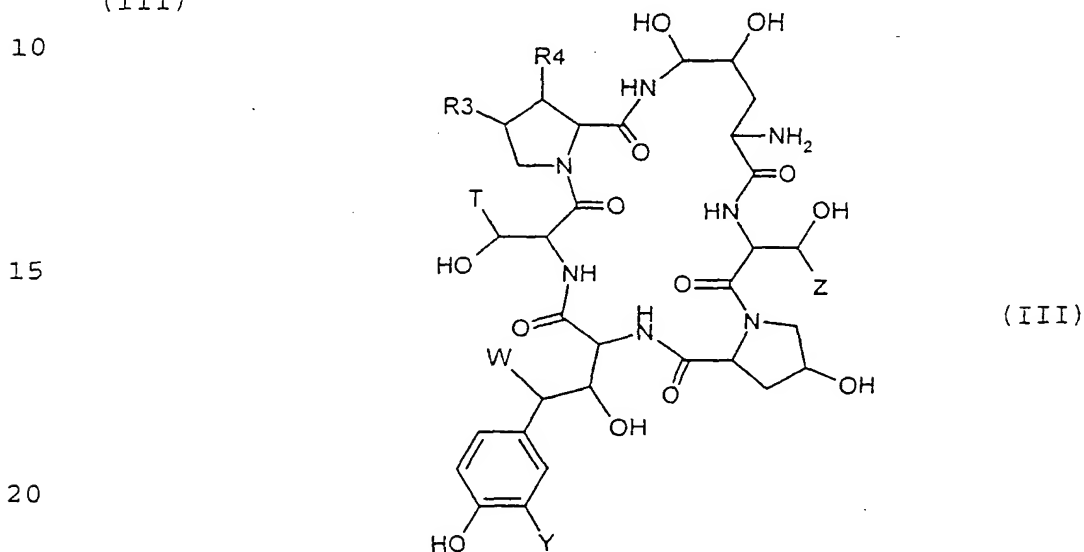
On peut utiliser ISi-(CH₃)₃, ou tout autre acide de Lewis.

Il est donné dans la partie expérimentale un exemple détaillé de préparation de composé de formule (II), et
 35 l'invention a plus particulièrement pour objet à titre de produit chimique nouveau le 1-[4-oxo-N²-(12-méthyl-1-oxotétradécyl) L-ornithine] 4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine-échinocandine B.

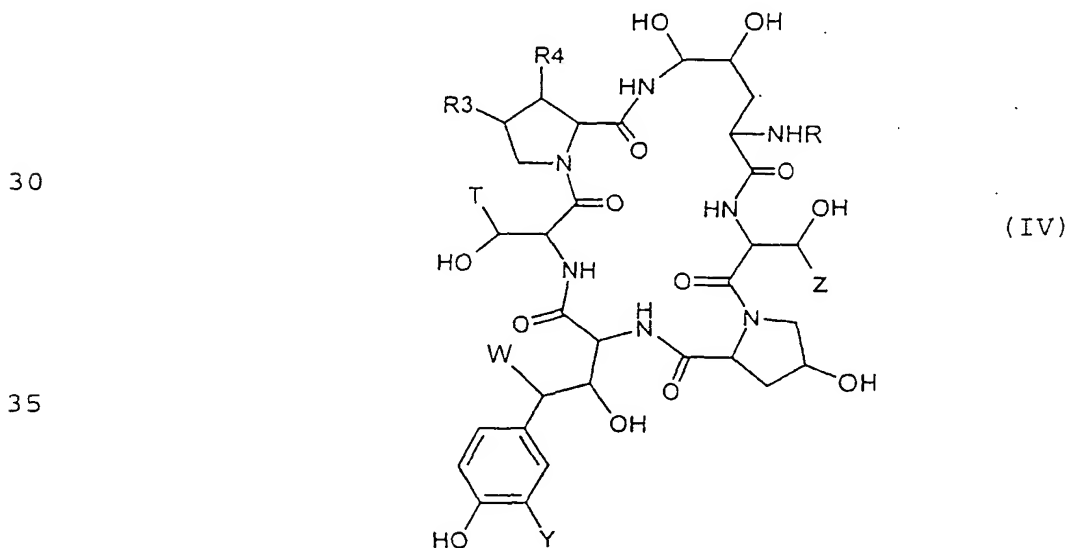
Le produit (IV) correspondant au produit de départ de la préparation 1 est un produit connu décrit et revendiqué dans le brevet européen 438813.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation caractérisée en ce que l'on soumet un composé de formule (III)



dans laquelle les différents substituants conservent leur signification précédente à l'action d'un agent capable de remplacer NH_2 par NHR , R conservant sa signification précédente pour obtenir le composé de formule (IV)



dans lesquels les différents substituants conservent leur signification précédente que l'on soumet à l'action de l'iodure de triméthyl silyle pour obtenir le composé de formule (II).

5 Les composés de formule (III) utilisés comme produit de départ sont des produits nouveaux et sont eux-mêmes un objet de la présente invention. Un exemple de préparation de composé de formule (III) est donné ci-après dans la partie expérimentale.

10 L'invention a plus particulièrement pour objet le nucléus de déoxymulundocandine, composé de formule (III) dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale.

Les composés de formule (IV) tels que définis ci-dessus, à l'exclusion de la mulundocandine et de la déoxymulundocandine sont des produits nouveaux et sont en eux-mêmes un objet de la présente invention.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (IV) dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale.

Ces exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

PREPARATION 1 : 1-[N2-(12-méthyl-1-oxotétradécyl)-4-oxo-L-ornithine] 4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B.

On introduit sous agitation magnétique et sous atmosphère d'azote 1 g de 1-[(4R,5R)-4,5-dihydroxy-N2-(12-méthyl-1-oxotétradécyl)-L-ornithine] 4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B dans 25 ml d'acétonitrile. On ajoute 455 µl d'iodure de triméthylsilyle. On chauffe à 55°C pendant 40 minutes. On hydrolyse avec une solution de thiosulfate de sodium à 3%. Après 10 minutes sous agitation, on amène à sec sous pression réduite et purifie par chromatographie sur silice. On obtient 62% de produit recherché.

CCM : rf = 0,25 (éluant : CH₂Cl₂-MeOH-H₂O 86-13-1).

EXEMPLE 1 : Trifluoroacétate de 1-[4-amino-N2-(12-méthyl-1-oxotétradécyl)-L-ornithine] 4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B (isomère B).

On introduit 50 mg du produit de la préparation 1 dans
5 2,5 ml de méthanol en présence de siliporite activé 4Å. On
ajoute à 20°C, 158 mg d'acétate d'ammonium. On chauffe la
solution obtenue à 50°C. et ajoute 5,5 mg de NaBH₃CN. On agite
pendant 3 heures 15 minutes. On ajoute 1 ml d'eau
deminéralisée et concentre à sec la solution. On obtient 166
10 mg de produit que l'on purifie par HPLC (C₁₈) en éluant avec
le mélange CH₃CN-H₂O-TFA (50-50-0,02). On obtient 17 mg de
produit recherché.

MH⁺ = 975.

EXEMPLE 2 : Trifluoroacétate de 1-[4-[[2-diméthylaminoéthyl-
15 amino-N2-(12-méthyl-1-oxotétradécyl)-L-ornithine] 4-[4-(4-
hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B
(isomères A et B).

On introduit, à 20°C, 80 mg du produit de la préparation
1 dans une solution renfermant 1 ml de méthanol, 160 µl de 2-
20 diméthyl-aminoéthylamine, 8 ml d'une solution 1M d'acide
chlorhydrique dans le méthanol en présence de siliporite 4 Å.
On introduit 35 mg de cyanoborohydrure de sodium et agite 20
heures à 20°C. On filtre, lave au méthanol et concentre à
sec. On obtient 325 mg de produit que l'on purifie par HPLC
25 (C₁₈) (éluant : CH₃CN-H₂O-TFA 45-55-0,02 puis CH₃CN-H₂O-TFA 42-
58-0,02). On obtient 8,1 mg de produit recherché isomère A et
9,4 mg de produit recherché isomère B.

Spectre de Masse :

MH⁺ = 1046

30 MNa⁺ = 1068.

EXEMPLE 3 : Trifluoroacétate de 1-[4-[(3-aminopropyl)amino]-
N2-(12-méthyl-1-oxotétradécyl)-L-ornithine] 4-[4-(4-hydroxy-
phényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B (isomères A
et B).

On ajoute à 0°C 30 cm³ d'une solution 1M d'acide chlorhydrique dans le méthanol dans une solution renfermant 200 mg de produit de la préparation 1, 2 ml de méthanol et 300 µl de diaminopropane. On agite pendant 15 minutes à 0°C et ajoute 84 mg de cyanoborohydrure de sodium à 95%. On laisse 6 heures sous agitation à la température ambiante et amène à sec sous pression réduite. On empâte le résidu obtenu dans l'acétonitrile, essore et sèche sous pression réduite. On obtient 312 mg de produit que l'on purifie par HPLC (C₁₈) (éluant : CH₃CN-H₂O-TFA 45-55-0,02) et obtient 15 mg d'isomère A et 10 mg d'isomère B.

Spectre de masse :

MH⁺ = 1032.

EXEMPLE 4 : (Z + E) Trifluoroacétate de 1-[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-N2-(12-méthyl-1-oxotétradécyl)-L-ornithine] 4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B.

On maintient pendant 2 heures, sous agitation, au reflux 350 mg de produit de la préparation 1, 12 ml de méthanol et 130 mg de bromhydrate de 2-hydrazino 2-imidazoline. Après évaporation à sec, on obtient 510 mg de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange CH₂Cl₂-MeOH-H₂O (86-13-1) puis par HPLC semi-préparative (C₁₈) en éluant avec le mélange CH₃CN-H₂O-TFA (55-45-0,02). On obtient ainsi 133 mg de produit recherché.

Spectre de masse :

MH⁺ = 1056

MNa⁺ = 1078.

EXEMPLE 5 : (Z) 1-[4-[(2-hydroxyéthoxy) imino]-N2-(12-méthyl-1-oxotétradécyl)-L-ornithine] 4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B et isomère E correspondant.

On maintient pendant 4 heures au reflux un mélange de 36 mg de O-(2-hydroxyéthyl) hydroxylamine, 5 ml d'éthanol, 12 µl de pyridine, 4 µl d'acide acétique pur et 150 mg du produit

de la préparation 1. On obtient 205 mg de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-méthanol-eau (86-13-1). On isole 2 produits de $r_f = 0,2$ et $0,25$ (isomère Z et isomère E).

Spectre de masse :

$MH^+ = 1033$

$MNa^+ = 1055$.

EXEMPLE 6 : (E) 1-[4-(hydroxyimino)-N2-(12-méthyl-1-oxotétradécyl)-L-ornithine] 4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B et isomère Z correspondant.

On laisse 1 heure sous agitation au reflux un mélange renfermant 200 mg du produit de la préparation 1, 8 ml d'éthanol, 36 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine. On amène à sec et purifie par chromatographie HPLC (C_{18}) (éluant CH_3CN-H_2O 60-40). On obtient 72 mg d'isomère Z et 60 mg d'isomère E.

Spectre de masse :

$MH^+ = 989$

$MNa^+ = 1011$

EXEMPLE 7 : Trifluoroacétate de 1-[4-(hydroxyamino)-N2-(12-méthyl-1-oxotétradécyl)-L-ornithine] 4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B (isomère A et isomère B).

On laisse 3 heures sous agitation 70 mg de mélange d'oximes E + Z obtenu à l'exemple précédent, 1 cm³ d'acide trifluoroacétique, 12 mg de cyanoborohydrure de sodium à 95%. On amène à sec sous pression réduite. On purifie par HPLC (C_{18}). On obtient les produits recherchés.

Spectre de masse :

$MH^+ = 991$

$MNa^+ = 1013$

EXEMPLE 8 : (Z) Chlorhydrate de 1-[(S)-N2-(12-méthyl-1-oxotétradécyl) 4-[[[3-pipéridinyl) oxy] imino]-L-ornithine]

4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine
B.

Stade A :

On ajoute 146 mg de produit de la préparation 1 et 60 µl
5 d'acide acétique dans une solution renfermant 45 mg de R-3-
(aminooxy)-1-pipéridine carboxylate de phénylméthyle et 2 ml
de méthanol. On agite pendant 2 heures à la température
ambiante. On concentre, purifie par chromatographie sur
silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-
10 méthanol 98-2. On obtient ainsi le produit recherché.

Spectre de masse :

MH⁺ = 1206

MNa⁺ = 1228

Stade B :

15 On met sous atmosphère d'hydrogène et vive agitation
pendant 5 heures un mélange renfermant 61 mg de produit
préparé au stade A, 20 mg de palladium sur charbon et 1 ml
d'acide acétique. On filtre et concentre. On obtient 65% de
produit recherché.

20 Spectre de masse :

MH⁺ = 1072.

EXEMPLE 9 : Trifluoroacétate de 1-[4-[(2-aminoéthyl) amino]-
N2-(12-méthyl-1-oxotétradécyl)-L-ornithine] 4-[4-(4-
hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B
25 (isomère A et isomère B).

A la solution de 300 mg de la préparation 1 dans 6 ml de
méthanol en présence de 375 µl d'éthylènediamine est ajoutée
63 ml d'une solution 1M d'acide chlorhydrique dans le
méthanol. Après 15 minutes d'agitation, on ajoute 126 mg de
30 cyanoborohydrure de sodium (NaBH₃CN). On maintient le milieu
réactionnel sous agitation pendant 5 heures. On filtre et
amène à sec, les produits étant purifiés par HPLC (C₁₈) en
éluant avec le mélange CH₃CN - H₂O TFA (40-60-0,02). On
obtient ainsi les produits recherchés.

35 Spectre de masse :

MH⁺ = 1018

MNa⁺ = 1040.

EXEMPLE 10 : (E) 1-[4-[(2-bromoéthoxy) imino]-N2-(12-méthyl-1-oxotétradécyl)-L-ornithine] 4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B et isomère Z

5 correspondant.

On ajoute 402 mg de bromhydrate de bromo-2-éthoxyamine dans une solution renfermant 710 mg de produit de la préparation 1 et 28 ml d'éthanol absolu. On porte le mélange au reflux pendant 55 minutes. On concentre sous pression
10 réduite. On purifie le produit obtenu par flash chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-méthanol (9-1). On obtient les produits recherchés isomère A : R_f = 0,54, isomère B : R_f = 0,47.

Spectre de masse :

15 MH⁺ = 1095

MNa⁺ = 1117

EXEMPLE 11 : (±) Trifluoroacétate de 1-[4-[(aminoiminométhyl) hydrazono]-N2-(12-méthyl-1-oxotétradécyl)-L-ornithine] 4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B.

20 On ajoute 162 mg de chlorhydrate d'aminoguanidine dans une solution renfermant 260 mg du produit de la préparation 1 et 10 ml de n-butanol. On porte le milieu réactionnel au reflux pendant 2 heures 30 minutes. On concentre sous pression réduite. On purifie le produit obtenu par HPLC semi-prépara-
25 tive. On obtient 225 mg de produit en mélange d'isomères 50/50.

Spectre de masse :

MH⁺ = 1030

MNa⁺ = 1052.

30 EXEMPLE 12 : (Z) Trifluoroacétate de 1-[4-[[2-(diméthylamino) éthoxyimino]-N2-(12-méthyl-1-oxotétradécyl)-L-ornithine] 4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B et isomère E correspondant.

On introduit 80,5 mg de produit de l'exemple 10 dans 32
35 ml d'une solution éthanolique de diméthylamine. On porte le milieu réactionnel au reflux pendant 45 minutes. On

concentre. On purifie le produit obtenu par HPLC (C_{18}) (CH_3CN - H_2O - TFA 60-40-0,02). On obtient ainsi les produits recherchés.

Spectre de masse :

5 $MH^+ = 1060$

EXEMPLE 13 : (E) Trifluoroacétate de 1-[4-[(2-aminoéthoxy) imino]-N2-(12-méthyl-1-oxotétradécyl)-L-ornithine] 4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B et isomère Z correspondant.

10 On introduit 50 mg de produit de l'exemple 10 dans de l'ammoniac. On agite sous pression pendant 16 heures en laissant revenir à température ambiante. On reprend le milieu réactionnel dans le mélange CH_3CN-H_2O (45-55) pour être purifié par HPLC (C_{18}). On obtient les produits recherchés.

15 Spectre de masse :

$MH^+ = 1032$.

Préparation 2 : "nucléus" de déoxymulundocandine

On dissout 2 g de déoxymulundocandine dans 20 ml de DMSO. On verse cette solution dans une suspension renfermant 120 g
20 d'Actinoplanes utahensis FH2264 dans 870 ml d'un tampon KH_2PO_4 , K_2HPO_4 (pH : 6.8). On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 70 heures à 30°C. On filtre. On lave le mycelium avec le tampon de phosphate (pH : 6.8). On réunit les liquides de lavage et le filtrat. On chromatographie le produit obtenu sur une résine DIAION HP 20. et
25 obtient un produit que l'on utilise tel quel ci-après.

EXEMPLE 14

Trifluoroacétate de 1-[4-[(2-aminoéthyl) amino]-N2-[[4'-(octyloxy) [1,1'-biphényl]-4-yl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B
30 (isomère A)

Stade A : 1-[(4R,5R)-4,5-dihydroxy-N2-[[4'-(octyloxy) [1,1'-biphényl]-4-yl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B

35 1- Préparation de l'ester

On ajoute 632 g de 2,3,4,5,6 pentafluorophénol dans 695 mg de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide à 1 g d'acide 4'-(octyloxy)-[1,1'-biphényl]-4-carboxylique dans 22 ml de tétrahydrofurane, agite 22 heures à température ambiante, filtre, élimine les solvants sous pression réduite, reprend le résidu dans l'éther, agite à 35°C environ, filtre évapore le solvant, sèche et récupère 1,46 g de produit attendu, utilisé tel quel.

2- Couplage

- 10 On introduit 677 mg de « nucléus » de déoxymulundocandine obtenu à la préparation 2, dans 16 ml de DMF. On agite la solution obtenue pendant 5 minutes et ajoute 793 mg de 4'-(octyloxy)-[1,1'-biphényl]-4-carboxylate de pentafluorophényle obtenu ci-dessus.
- 15 On maintient le mélange réactionnel sous agitation et atmosphère d'azote pendant 24 heures. On filtre et concentre. On reprend le résidu à l'éther, triture, maintient 25 minutes sous agitation, essore, lave à l'éther éthylique, chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène, méthanol, eau (86/13/1) puis (80/20/1). On obtient ainsi le produit recherché. Rendement 73%.

Stade B : 1-[N2-[[4'-(octyloxy)-[1,1'-biphényl]-4-yl]carbonyl]-4-oxo-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-serine-échinocandine B

- 25 On ajoute 311 µl d'iodure de triméthylsilyle dans une suspension renfermant 809 mg de produit du stade A et 19 ml d'acétonitrile. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 15 minutes à 60°C et sous atmosphère d'azote. On verse le mélange dans une solution saturée en thiosulfate de sodium. On évapore et chromatographie sur silice le résidu obtenu, en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-méthanol eau 86/13/1. On obtient le produit recherché. Rendement 55%.
- 30

- Stade C : Trifluoroacétate de 1-[4-[(2-aminoéthyl) amino]-N2-[[4'-(octyloxy)[1,1'-biphényl]-4-yl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B (isomère A)
- 35

On ajoute 560 μ l d'acide acétique dans une solution renfermant 900 mg de produit du stade précédent 16 ml de méthanol et 250 μ l d'éthylène diamine. On agite pendant 15 minutes et ajoute 64 mg de cyanoborohydrure de sodium. On agite pendant 18 heures. On filtre et concentre. On reprend le résidu dans le minimum d'eau, triture, essore et purifie par HPLC préparative en éluant avec le mélange $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}/$ (55-45-0,2). On obtient le produit recherché. Rendement 26 %.

Spectre RMN CDCl_3 ,

10 9.07 (m large) 1H ; 8.48 (dl, J=8) 1H ; 8.00 (dl, J=8) 2H ; 7.96 (dl, J=8.5) 2H ; 7.71 (dl, J=8.5) 2H ; 7.64 (dl, J=8.5) 2H ; 7.60 (dl, J=9) 1H ; 7.37 (dl, J=9.5) 1H ; 7.02 (dl, J=8.5) 2H ; 6.97 (dl, J=8.5) 2H ; 6.65 (dl, J=8.5) 2H ; 4.90 (m) 1H ; 4.77 (m) 1H ; 4.66 (m) 1H ; 4.45 (m) 1H ; 4.42 (m) 1H ; 4.39 (m) 1H ; 4.34 (sl) 1H ; 4.26 (m) 1H ; 4.22 (m) 1H ; 4.08 (m) 1H ; 4.01 (t, J=6.5) 2H ; 3.88 (m) 3H ; 3.70 (m) 2H ; 3.51 (m) 2H ; 3.48 (m) 1H ; 3.31 (m) 2H ; 3.28 (m) 1H ; 3.16 (m) 2H ; 2.53 (dd, J=6 et 13.5) 1H ; 2.44 (dd, J=7.5 et 13.5) 1H ; 2.27 (m) 1H ; 2.25 (m) 1H ; 2.15 (m) 2H ; 1.94 (m) 1H ; 20 1.74 (m) 2H ; 1.44 (m) 2H ; 1.22 à 1.40 (m) 8H ; 1.13 (d, J=6) 3H ; 0.99 (d, J=6.5) 3H ; 0.88 (t, J=7) 3H.

EXEMPLE 15 : 1-[4-[(aminoiminométhyl)hydrano]-N2-[[4-[4-(4-(pentyloxy)-phényl]-1-piperaziny]phényl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine-

25 échinocandine B

Stade A : 1-[(4R,5R)-4,5-dihydroxy-N2-[[4-[4-(4-(pentyloxy)phényl]-1-pipéraziny]phényl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxy-phényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B

1- Préparation de l'ester

30 On ajoute 55 mg de pentafluorophénol et 61 mg de N,N' dicyclohexyl carbodiimide dans un mélange de 100 mg d'acide [4-[4-[4-(pentyloxy)phényl]-1-pipéraziny]phényl]carboxylique et 3 ml de tétrahydrofuranne. On agite le mélange réactionnel à 20°C pendant 16 heures, filtre, lave au THF et concentre à 35 sec. On reprend dans l'éther diéthylique, filtre, lave et concentre. On obtient 71 mg de produit.

2- Couplage

On agite à 20°C pendant une nuit une suspension renfermant 71 mg de l'ester ci-dessus, 70 mg du « nucléus » de déoxymundocandine obtenu comme à la préparation 2, 2,5 ml de DMF en présence de siliporite activé 4Å. On concentre, reprend à l'éther le produit obtenu et filtre. On obtient un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange acétonitrile/eau/acide trifluoroacétique (60-40-0,02). On obtient ainsi 30 mg de produit recherché.

Stade B : 1-[N2-[[4-[4-[4-(pentyloxy)phényl]-1-pipérazinyl]-phényl]-carbonyl]4-oxo-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B

1- Préparation de l'ester

On chauffe à 55°C un mélange de 1 g de produit du stade A, 25 ml d'acétonitrile, en présence de siliporite active 4Å. On ajoute 430 ml d'iodure de triméthylsilane. On agite pendant 45 minutes puis ajoute 150 µl d'une solution aqueuse de thiosulfate de sodium à 30%. On agite 40 minutes à 20°C et concentre. On reprend l'extrait sec dans l'eau, agite 1 heure à 20°C essore et lave. On obtient un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-méthanol-eau (86/13/1). On obtient 497 mg de produit recherché. Rendement 42%.

Stade C : 1-[4-[(aminoiminométhyl)hydrazono]-N2-[[4-[4-[4-(pentyloxy)-phényl]-1-piperazinyl]phényl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine-échinocandine B

On chauffe à 130°C pendant 3 heures une suspension renfermant 400 mg de produit du stade B, 4,8 ml de n-butanol et 221 mg de chlorhydrate d'aminoguanidine. On concentre et obtient 705 mg d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène méthanol 85/15, puis par HPCL semi-préparative (kromasil C18) avec un mélange acétonitrile/eau/acide trifluoroacétique (40.60.0,02). On obtient ainsi 64 mg de produit recherché.

Spectre RMN CDCl₃

10.75 (s) 0.66H ; 10.45 (s) 0.33H ; 8.39 (d, J=8) 0.33H ; 8.34 (m) 1H ; 8.10 (d, J=7.5) 0.66H ; 8.08 (d, J=8) 0.33H ; 7.99 (d, J=8.5) 0.66H ; 7.74 (d, J=8.5)

1.33H ; 7.71 (d, J=8.5) 0.66H ; 7.50 (d, J=8.5) 0.66H ;
 7.50 (m) 1.33H ; 7.00 (m) 6H ; 6.86 (d, J=8.5) 2H ; 6.65
 (d, J=8) 2H ; 5.08 (dt, J=2 et 11.5) 0.66H ; 4.94 (m)
 1H ; 4.88 (m) 0.33H ; 4.75 (dm, J=8) 0.33H ; 4.67 (dd,
 5 J=3 et 7.5) 0.66H ; 4.43 (m) 1H ; 4.38 (m) 1.66H ; 4.33 (m)
 0.66H ; 4.26 à 4.20 (massif) 2.33H ; 4.12 (d, J=9)
 0.66H ; 4.00 à 3.68 (massif) 7.33H ; 3.90 (t, J=7) 2H ; 3.62
 (d, J=12) 0.33H ; 3.43 (slarge) 2H ; 3.30 à 3.20 (m) 1H ;
 3.20 (slarge) 2H ; 2.91 (d, J=14) 0.66H ; 2.86 (m) 0.33H ;
 10 2.76 (m) 0.33H ; 2.63 (dd, J=14 et 12.5) 0.66H ; 2.52 (dt,
 J=6 et 13) 1H ; 2.44 (dd, J=8 et 13) 1H ; 2.35 (m)
 0.33H ; 2.25 (m) 1.66H ; 1.93 (tlarge, J=13) 1H ; 1.69 (m)
 2H ; 1.42 à 1.30 (massif) 4H ; 1.15 (d, J=6) 1.98H ; 1.10
 (, J=6) 0.99H ; 0.98 (d, J=6.5) 3H ; 0.90 (t, J=7) 3H.

15 EXEMPLE 16 : 1-[4-[(2-aminoéthyl)amino]-N2-[4-[4''-(pentyl-
 oxy) [1,1' : 4',1'' -terphényl]-4-yl]carbonyl]-L-ornithine]-4-
 [4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine-échinocandine B
 (isomère A et isomère B).

En opérant comme précédemment, à partir du « nucléus » de
 20 déoxy-mulundocandine préparé comme indiqué à la préparation 2
 en obtenant comme produit intermédiaire le 1-[(4R,5R)-4,5-
 dihydroxy-N2-[[4''-(pentyloxy) [1,1' : 4',1''-terphényl]-4-
 yl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-
 thréonine]-5-L-sérine-échinocandine B et le dérivé 4-oxo
 25 correspondant, on a obtenu le produit recherché.

Spectre RMN CDCl₃, ppm

9.00 (large) 1H ; 8.37 (dl, J=8.5) 1H ; 8.28 (m) 1H ;
 8.10 (dl, J=6) 1H ; 8.02 (dl, J=3) 2H ; 7.82 (m) 4H ;
 7.73 (dl, J=8) 2H ; 7.66 (dl, J=8) 2H ; 7.38 (dl,
 30 J=9) 1H ; 7.32 (dl, J=9) 1H ; 7.03 (dl, J=8.5) 2H ;
 6.96 (dl, J=8) 2H ; 6.66 (dl, J=3) 2H ; 5.03 (m) 1H ;
 4.84 (m) 1H ; 4.67 (m) 1H ; 4.45 (m) 2H ; 4.36 (dd,
 J=7.5 et 10.5) 1H ; 4.23 (m) 2H ; 4.18 (sl) 1H ;
 4.04 (m) 1H ; 4.02 (t, J=6.5) 2H ; 4.00 (m) 1H ;
 35 3.87 (dl, J=9.5) 1H ; 3.76 (m) 1H ; 3.72 (m) 2H ;
 3.55 (m) 1H ; 3.44 (m) 1H ; 3.35 (m) 2H ; 3.30 (m)
 1H ; 3.19 (m) 2H ; 3.12 (m) 1H ; 2.53 (m) 1H ; 2.45

(m) 1H ; 2.12 à 2.30 (m) 3H ; 1.90 à 2.05 (m) 2H ;
1.74 (m) 2H ; 1.30 à 1.55 (m) 4H ; 1.20 (d, J=5.5)
3H ; 0.96 (d, J=6.5) 3H ; 0.91 (t, J=7) 3H.

EXEMPLE : Composition pharmaceutique :

5 On a préparé des comprimés renfermant :

- Produit de l'exemple 14..... 150 mg
- Excipient q.s.p. 1 g
(Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de
magnésium).

10 ETUDE PHARMACOLOGIQUE

A - Inhibition de la glucane synthase de *Candida albicans*.

On purifie des membranes de *Candida albicans* selon le
procédé décrit par Tang et al Antimicrob. Agents Chemother
35, 99-103, 1991. 22,5 µg de protéines membranaires sont
15 incubées dans un mélange de 2Mm de ¹⁴C-UDP glucose (activité
spécifique = 0,34 mCi./mmol, 50 µg d'α-amylase, 1Mm de
dithiotreitol (DTT), 1Mm EDTA, 100Mm NaF, 7µM de GTP-γ-S, 1M
de sucrose et 50Mm DE Tris-HCL (pH 7,8) dans un volume de
100µl. Le milieu est incubé à 25°C pendant 1 heure et la
20 réaction terminée par addition de TCA à une concentration
finale de 5%. Le mélange réactionnel est transféré sur un
filtre de fibre de verre pré-humidifié. Le filtre est lavé,
séché et sa radioactivité est comptée.

La mulundocandine est utilisé comme contrôle positif.

25 Le contrôle du véhicule est effectué avec la même quantité de
DMSO 1%. Les résultats obtenus montrent que les produits de
l'invention présentent sur ce test une bonne activité en
particulier les produits des exemples 9, 11 et 14.

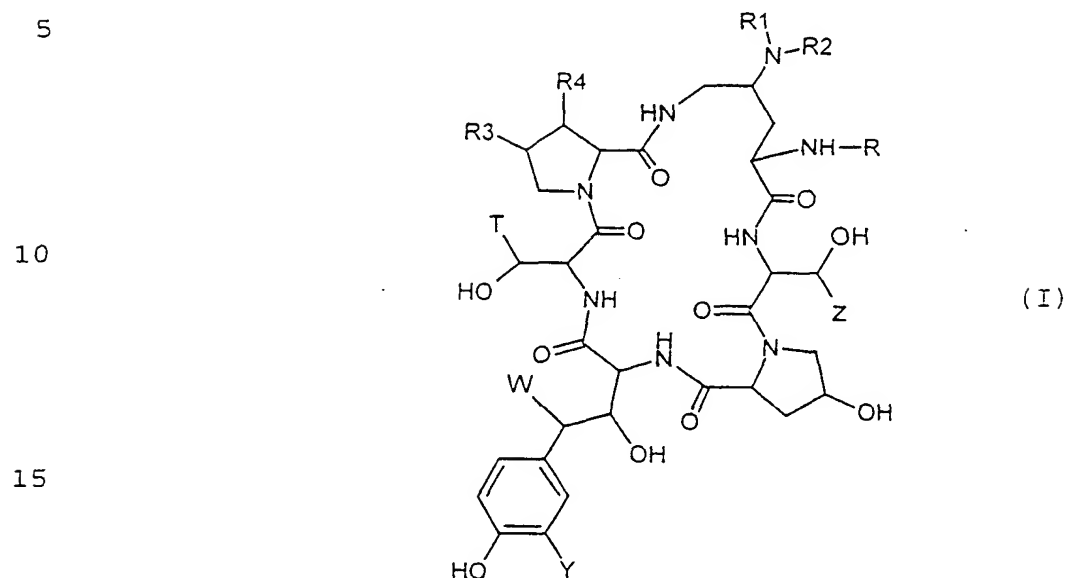
B - activité sur l'enzyme d'*Aspergillus fumigatus*.

30 L'enzyme est préparée selon le procédé de Beaulieu et
al. (Antimicrob. Agents Chenother 38, 937-944, 1994.
Le protocole utilisé est identique au protocole décrit ci-
dessus pour l'enzyme de *Candida albicans* sauf que l'on
n'utilise pas de dithiotreitol dans le mélange réactionnel.

35 Les produits présentent sur ce test une bonne activité.

REVENDICATIONS

1) Sous toutes les formes d'isomères possibles ainsi que leurs mélanges, les composés de formule (I) :



dans lesquels

ou bien R1 et R2 identiques ou différents l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone linéaire, ramifié ou cyclique, éventuellement interrompu par un atome d'oxygène éventuellement substitué par un atome

25

d'halogène, un radical OH, un radical $\text{N} \begin{matrix} \text{a} \\ \text{b} \end{matrix}$, a et b

identiques ou différents l'un de l'autre, représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, a et b pouvant éventuellement former avec l'atome d'azote un hétérocycle renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes supplémentaires,

- ou bien R1 forme avec l'atome de carbone endocyclique

35

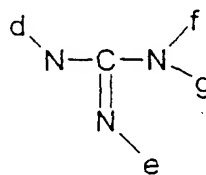
portant le radical $\text{N} \begin{matrix} \text{R1} \\ \text{R2} \end{matrix}$ une double liaison et ou bien R2

représente un radical XR_a , X représentant un atome d'oxygène ou un radical NH ou N-alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone et R_a représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux OH, CO_2H , CO_2alc ,

par un radical $\text{N} \begin{array}{l} \text{a'} \\ \text{b'} \end{array}$, a' et b' représentant un atome

d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, a' et b' pouvant former un hétérocycle renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes supplémentaires et/ou par un hétérocycle renfermant un ou plusieurs hétéro-

atomes ou R_2 représente un radical



dans lequel d, e, f et g représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, f et g pouvant en outre représenter un radical acyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, e et f pouvant également former un cycle renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes,

R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou hydroxyle

R_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle

R représente une chaîne linéaire ou ramifiée ou cyclique renfermant jusqu'à 30 atomes de carbone, renfermant éventuellement, un ou plusieurs hétéroatomes, un ou plusieurs hétérocycles ou un radical acyle linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 30 atomes de carbone renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes et/ou un ou plusieurs hétérocycles,

T représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un radical CH_2CONH_2 , $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$, un radical $(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ou $(\text{CH}_2)_2\text{Nalc}^+\text{X}^-$,

X étant un atome d'halogène et alc un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

Y représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle ou un atome d'halogène ou un radical OSO₃H ou l'un des sels de ce

5 radical,

W représente un atome d'hydrogène ou un radical OH,

Z représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

ainsi que les sels d'addition avec les acides des produits de formule (I).

10 2) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1 dans lesquels T représente un atome d'hydrogène.

3) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1 ou 2 dans lesquels W représente un atome d'hydrogène.

15 4) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lesquels Z représente un radical méthyle.

5) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans lesquels Y représente un atome d'hydrogène.

20 6) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans lesquels R₃ représente un radical méthyle.

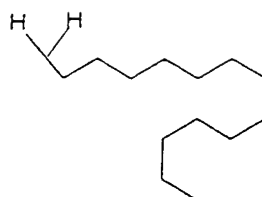
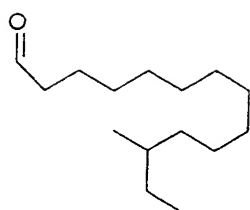
25 7) Les composés de formule définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans lesquels R₄ représente un radical hydroxyle.

8) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7 dans lesquels R représente un radical

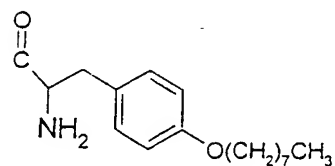
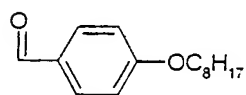
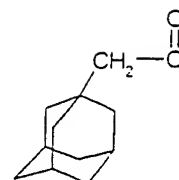
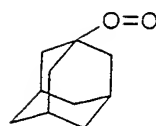
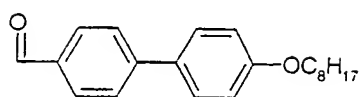
30

35

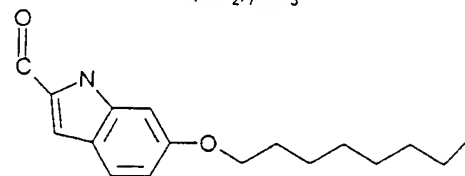
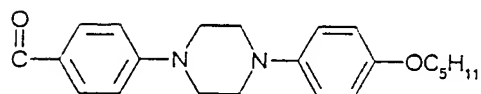
5



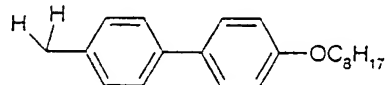
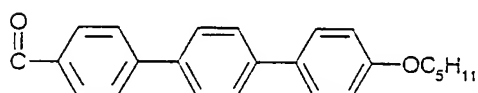
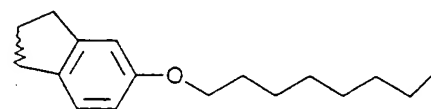
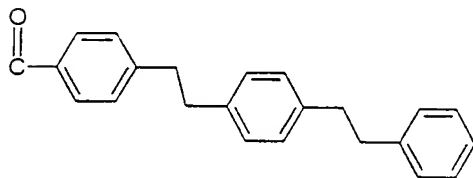
10



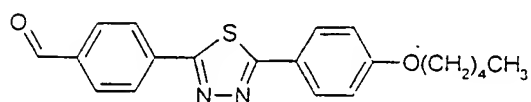
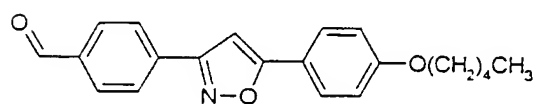
15



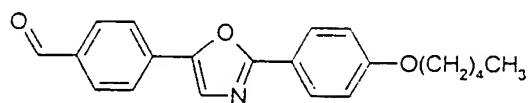
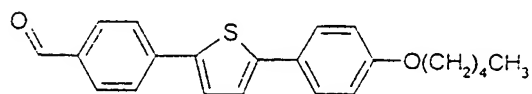
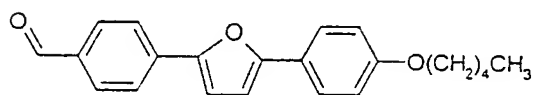
20



25

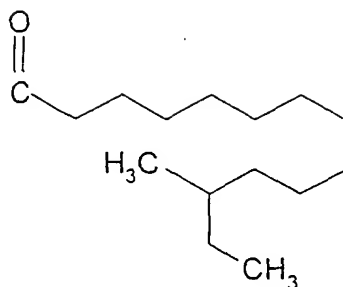


30

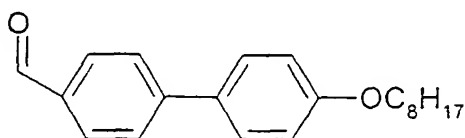


35 9) Les composés de formule (I) définis à la revendication 8, dans lesquels R représente une chaîne

5

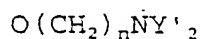


10) Les composés de formule (I) définis à la revendication 8,
 10 dans lesquels R représente une chaîne



15 11) Les composés de formule (I) définis à l'une des
 revendications 1 à 10, dans lesquels R1 forme avec l'atome de
 carbone endocyclique portant le radical NR1R2, une double
 liaison.

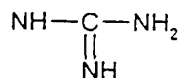
12) Les composés de formule (I) définis à la revendication
 20 11, dans lesquels R2 représente le radical



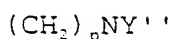
dans lequel n représente un nombre entier compris entre 1 et
 25 8 et Y' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle
 renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone.

13) Les composés de formule (I) définis à la revendication
 12, dans lesquels n représente le nombre 2.

14) Les composés de formule (I) définis à la revendication 8,
 30 dans lesquels R2 représente un radical



15) Les composés de formule (I) définis à l'une des revendi-
 35 cations 1 à 10, dans lesquels R2 représente un radical



dans lequel Y'' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone et p représente un nombre entier variant de 1 à 8.

16) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10 et 15, dans lesquels R1 représente un atome d'hydrogène.

17) Les composés de formule (I) définis à la revendication 15, dans lesquels p représente le nombre 2.

18) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1, dont les noms suivent :

- la 1-[(S)-N2-(12-méthyl-1-oxotétradécyl)-4-[[[(3-pipéridinyl) oxy] imino]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B.

- la 1-[4-[(2-aminoéthyl) amino]-N2-(12-méthyl-1-oxotétradécyl)-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B (isomère A et isomère B).

- la 1-[4-[(aminoiminométhyl) hydrazono]-N2-(12-méthyl-1-oxotétradécyl)-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B.

- la 1-[4-[(2-aminoéthoxy) imino]-N2-(12-méthyl-1-oxotétradécyl)-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B et isomère Z

correspondant,

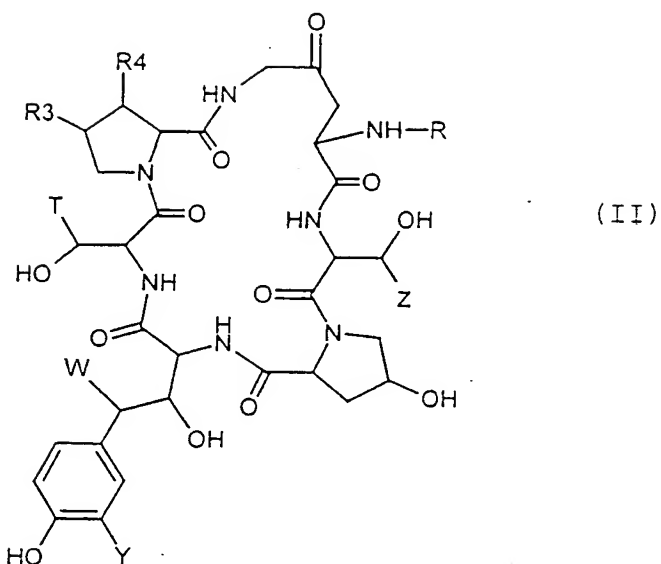
- la 1-[4-[(2-aminoéthyl) amino]-N2-[[4'-(octyloxy) [1,1'-biphényl]-4-yl]carbonyl]-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine-échinocandine B (isomère A)

ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

19) Procédé de préparation des composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II)

5

10



15 dans laquelle R, R3, R4, T, Y, W et Z conservent leur
signification précédente, à l'action d'une amine ou d'un
dérivé d'amine susceptible d'introduire

20 le radical $\text{N} \begin{matrix} \text{R1} \\ \text{R2} \end{matrix}$ dans lequel R1 et R2

conservent leur signification précédente et si désiré à
l'action d'un agent de réduction

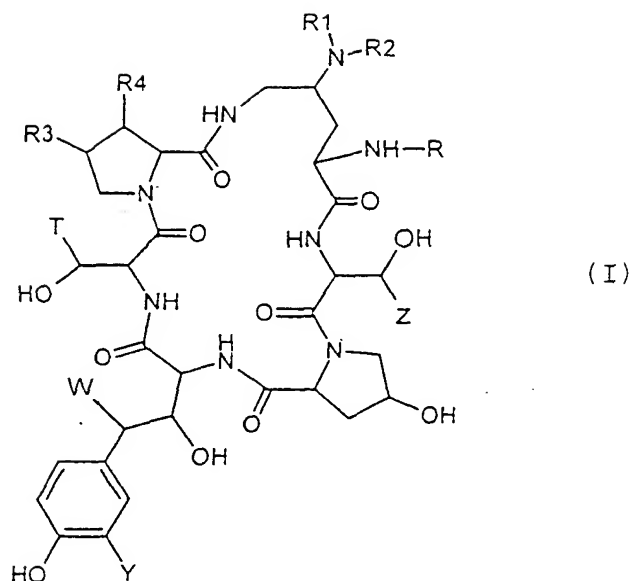
et/ou d'un agent de fonctionnalisation de l'amine,

25 et/ou d'un acide pour former le sel du produit obtenu,
et/ou d'un agent de séparation des différents isomères
obtenus,

et obtient ainsi le composé de formule (I) recherché

30

35



15 dans laquelle R1, R2, R3, R4, T, Y, W, R et Z conservent leur signification précédente puis soumet, si désiré le composé de formule (I) à l'action d'un acide pour en former le sel et sépare si désiré les différents isomères obtenus.

20 20) A titre de produits chimiques nouveaux, les composés de formule (II) définis à la revendication 19.

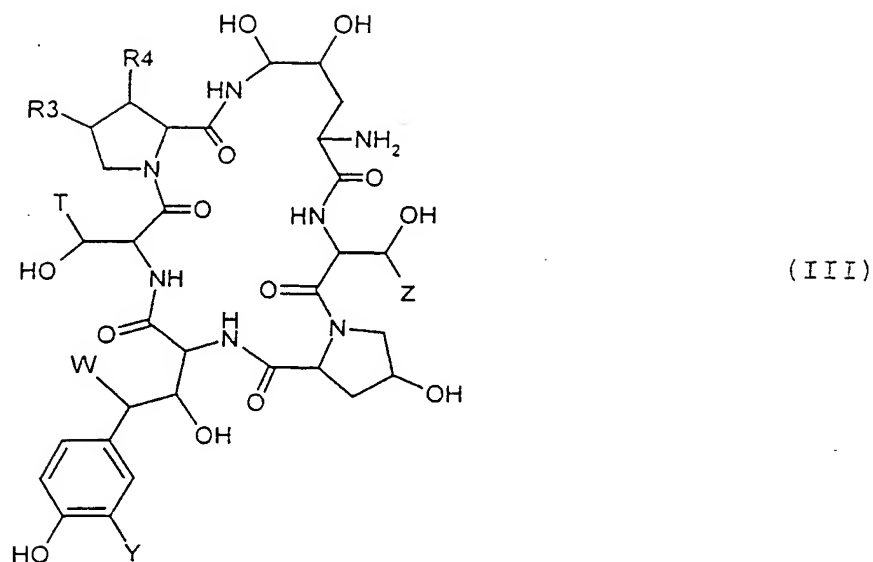
21) A titre de produit chimique nouveau défini à la revendication 20, le composé de formule (II) dont les noms suivent :
le 1-[-4-oxo-N2-(12-méthyl-1-oxotétradécyl) L-ornithine] 4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine-échinocandine B.

25 1-[N2-[[4'-(octyloxy)-[1,1'-biphényl]-4-yl]carbonyl]-4-oxo-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-serine-échinocandine B

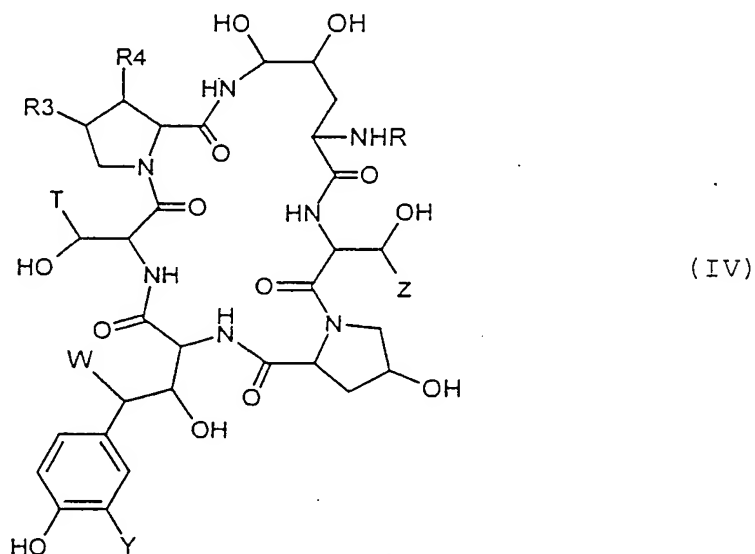
1-[N2-[[4-[4-(4-(pentyloxy)phényl)-1-pipérazinyl]-phényl]-carbonyl]4-oxo-L-ornithine]-4-[4-(4-hydroxyphényl)-L-thréonine]-5-L-sérine échinocandine B

30

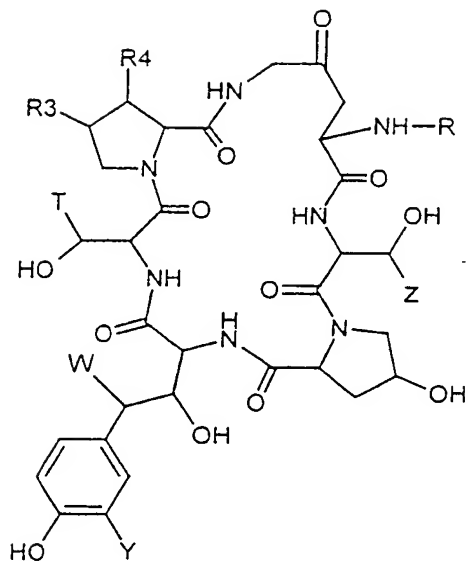
22) Procédé selon la revendication 19 caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (III)



dans laquelle les différents substituants conservent leur
signification précédente à l'action d'un agent capable de
remplacer NH_2 par NHR , R conservant sa signification
20 précédente pour obtenir le composé de formule (IV)

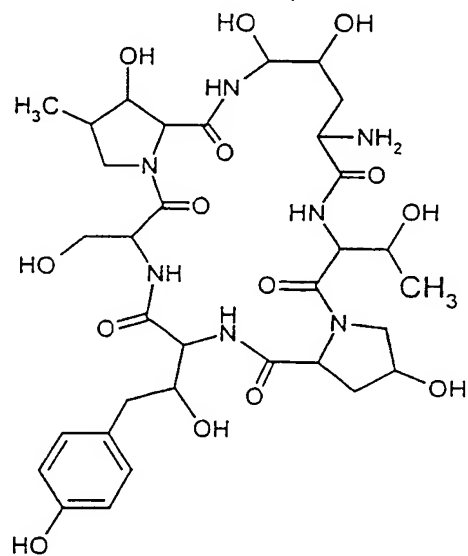


35 que l'on soumet à l'action de l'iodure de triméthylsilyle
pour obtenir le composé de formule (II) correspondant



23) A titre de produits chimiques nouveaux les composés de formule (III) définis à la revendication 22.

24) A titre de produit chimique nouveau défini à la revendication 23 le nucléus de déoxymulundocandine de formule (III) suivant :



25) A titre de produits chimiques nouveaux les composés de formule (IV) définis à la revendication 22 à l'exclusion de la mulundocandine et de la déoxymulundocandine.

26) A titre de composés antifongiques, les composés de

5 formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 18, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

27) Les compositions pharmaceutiques renfermant à titre de médicament au moins un composé de formule (I) défini à l'une quelconque des revendications 1 à 18, ainsi que leurs sels
10 d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 98/02671

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07K7/56 A61K38/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 736 541 A (LILLY CO ELI) 9 October 1996 see the whole document ---	23-25
X	EP 0 561 639 A (LILLY CO ELI) 22 September 1993 see page X ---	23-25
X	GB 2 241 955 A (MERCK & CO INC) 18 September 1991 see the whole document ---	23-25
A	WO 96 08267 A (MERCK & CO INC ;BALKOVEC JAMES M (US)) 21 March 1996 see the whole document --- -/--	1-27



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, the combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 March 1999

Date of the international search report

07/04/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Groenendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/02671

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 13272 A (MERCK & CO INC ;BALKOVEC JAMES M (US); BOUFFARD FRANCES A (US); DR) 9 May 1996 see the whole document ---	1-27
A	WO 96 22784 A (MERCK & CO INC ;BOUFFARD FRANCES A (US)) 1 August 1996 see the whole document -----	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 98/02671

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see supplementary sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 98/02671

The International Searching Authority found several (groups of) inventions in the international application, namely:

1. Claims: 1-22, 26-27

Compounds of formulae I and II, preparation and antifungal and pharmaceutical compositions thereof.

2. Claims: 23-25

Compounds of formulae III and IV

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/02671

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0736541	A	09-10-1996	AU 702841 B	04-03-1999
			AU 5383496 A	23-10-1996
			BR 9604906 A	21-07-1998
			CA 2217048 A	10-10-1996
			CN 1185739 A	24-06-1998
			CZ 9703102 A	17-06-1998
			HU 9800809 A	28-08-1998
			NO 974562 A	28-11-1997
			NZ 305735 A	28-01-1999
			PL 322821 A	16-02-1998
			WO 9631228 A	10-10-1996
			US 5646111 A	08-07-1997
EP 0561639	A	22-09-1993	AU 3534193 A	23-09-1993
			AU 689391 B	26-03-1998
			AU 6552996 A	05-12-1996
			BR 9301232 A	21-09-1993
			CA 2091663 A	20-09-1993
			CN 1080926 A, B	19-01-1994
			CZ 9300416 A	13-07-1994
			FI 931202 A	20-09-1993
			HU 9500378 A	30-10-1995
			JP 6056892 A	01-03-1994
			MX 9301457 A	28-02-1994
			NZ 247149 A	28-10-1996
			ZA 9301830 A	15-09-1994
GB 2241955	A	18-09-1991	NONE	
WO 9608267	A	21-03-1996	US 5516757 A	14-05-1996
			AU 3630695 A	29-03-1996
WO 9613272	A	09-05-1996	US 5516756 A	14-05-1996
			AU 691998 B	28-05-1998
			AU 4016495 A	23-05-1996
			CA 2202920 A	09-05-1996
			EP 0789579 A	20-08-1997
			JP 10508026 T	04-08-1998
WO 9622784	A	01-08-1996	AU 691743 B	21-05-1998
			AU 5168196 A	14-08-1996
			CA 2211138 A	01-08-1996
			EP 0805685 A	12-11-1997
			JP 10505100 T	19-05-1998
			US 5854213 A	29-12-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 98/02671

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07K7/56 A61K38/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou a la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (systeme de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07K A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 736 541 A (LILLY CO ELI) 9 octobre 1996 voir le document en entier ---	23-25
X	EP 0 561 639 A (LILLY CO ELI) 22 septembre 1993 voir page X ---	23-25
X	GB 2 241 955 A (MERCK & CO INC) 18 septembre 1991 voir le document en entier ---	23-25
A	WO 96 08267 A (MERCK & CO INC ; BALKOVEC JAMES M (US)) 21 mars 1996 voir le document en entier ---	1-27
	--- -/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

30 mars 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

07/04/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Europeen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Groenendijk, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 98/02671

C. (suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 96 13272 A (MERCK & CO INC ;BALKOVEC JAMES M (US); BOUFFARD FRANCES A (US); DR) 9 mai 1996 voir le document en entier ----	1-27
A	WO 96 22784 A (MERCK & CO INC ;BOUFFARD FRANCES A (US)) 1 août 1996 voir le document en entier -----	1-27

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR 98/02671

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°s
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☐ Les revendications n°s
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n°s
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☒ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/SA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1-22,26,27

Les composés de formules I et II. leur préparation et leurs compositions antifongiques ou pharmaceutiques.

2. revendications: 23-25

Les composés de formules III et IV

RAPPORT DE RECH HE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 98/02671

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0736541	A	09-10-1996	AU 702841 B	04-03-1999
			AU 5383496 A	23-10-1996
			BR 9604906 A	21-07-1998
			CA 2217048 A	10-10-1996
			CN 1185739 A	24-06-1998
			CZ 9703102 A	17-06-1998
			HU 9800809 A	28-08-1998
			NO 974562 A	28-11-1997
			NZ 305735 A	28-01-1999
			PL 322821 A	16-02-1998
			WO 9631228 A	10-10-1996
			US 5646111 A	08-07-1997
EP 0561639	A	22-09-1993	AU 3534193 A	23-09-1993
			AU 689391 B	26-03-1998
			AU 6552996 A	05-12-1996
			BR 9301232 A	21-09-1993
			CA 2091663 A	20-09-1993
			CN 1080926 A, B	19-01-1994
			CZ 9300416 A	13-07-1994
			FI 931202 A	20-09-1993
			HU 9500378 A	30-10-1995
			JP 6056892 A	01-03-1994
			MX 9301457 A	28-02-1994
			NZ 247149 A	28-10-1996
			ZA 9301830 A	15-09-1994
GB 2241955	A	18-09-1991	AUCUN	
WO 9608267	A	21-03-1996	US 5516757 A	14-05-1996
			AU 3630695 A	29-03-1996
WO 9613272	A	09-05-1996	US 5516756 A	14-05-1996
			AU 691998 B	28-05-1998
			AU 4016495 A	23-05-1996
			CA 2202920 A	09-05-1996
			EP 0789579 A	20-08-1997
			JP 10508026 T	04-08-1998
WO 9622784	A	01-08-1996	AU 691743 B	21-05-1998
			AU 5168196 A	14-08-1996
			CA 2211138 A	01-08-1996
			EP 0805685 A	12-11-1997
			JP 10505100 T	19-05-1998
			US 5854213 A	29-12-1998